

Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Prof. Dr. med. Jochen Mutschler

Chefarzt Stationäre Dienste

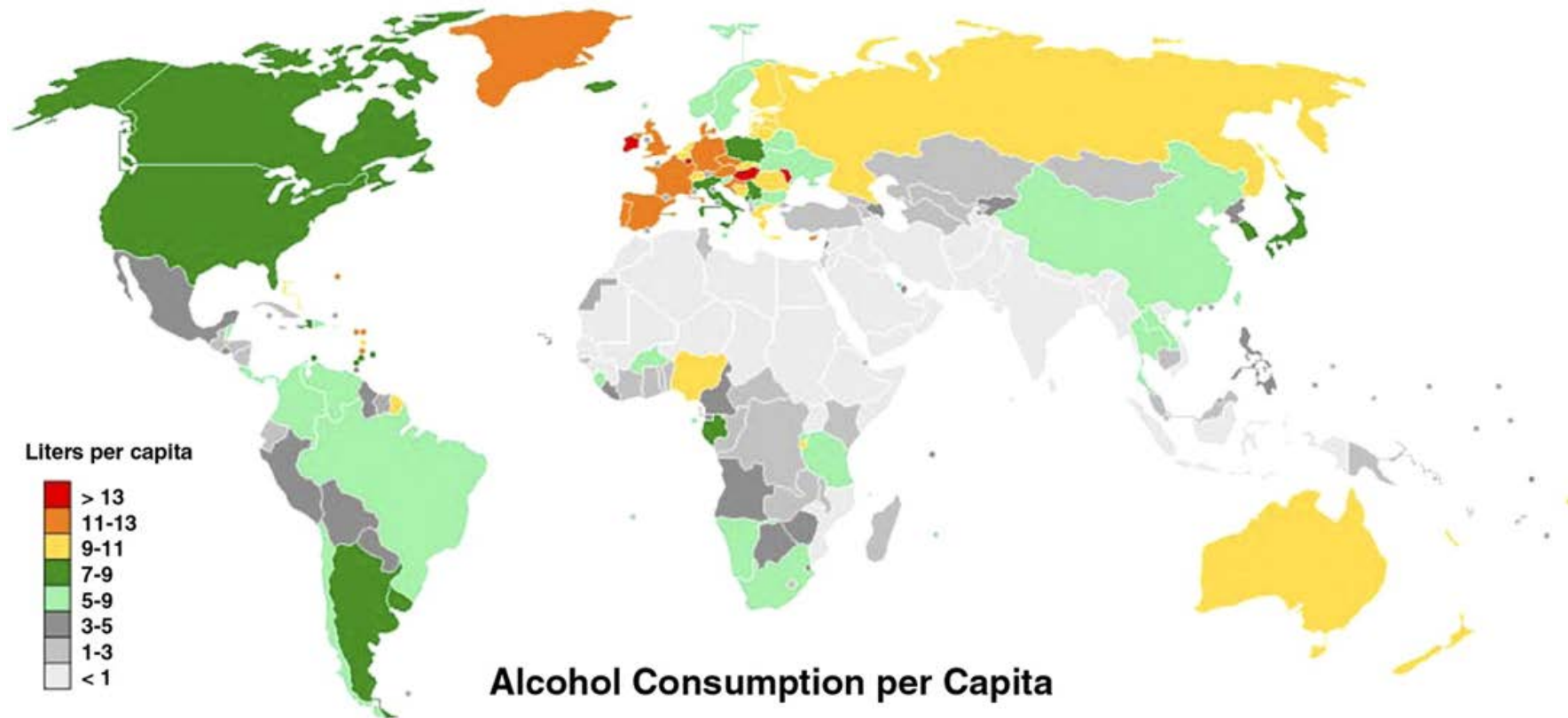
Luzerner
Psychiatrie ***lups.ch***

Luzern | Obwalden | Nidwalden

Beziehung im Mittelpunkt

- Allgemeines zur Alkoholabhängigkeit
- Pharmakologische Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit:
 - Zugelassene Substanzen
 - Nicht-zugelassene Substanzen (“off-label use”)
- Ausblick und Diskussion

Alkoholkonsum pro Kopf in Liter



Spanagel, R. Physiol. Rev. 89: 649-705 2009; doi:10.1152/physrev.00013.2008

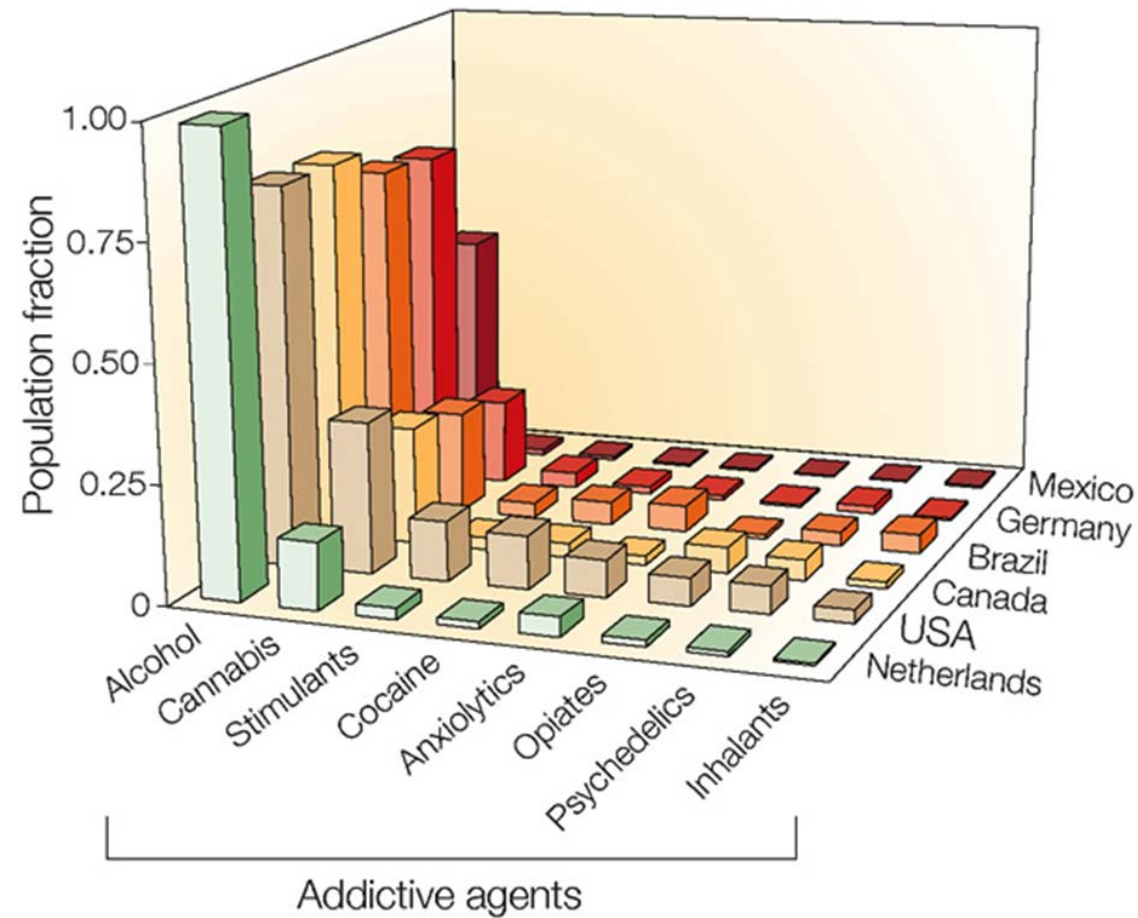
Alkoholkonsum im Tierreich



- 1) Federschwanz-Spitzhörnchen (*Ptilocercus lowii*) im Regenwald Malaysias
- 2) fermentierter Blütennektar
- 3) Konsum ca. 2h/die
- 4) regelmässiger hoher Alkoholkonsum schon sehr früh in der Evolution der Primaten vorkommend (mehrere Mio. Jahre)

Wiens F, Zitzmann A, Lanchance MA, Yegeles M, Pragst F, Wurst FM, von Holst D, Guan SL, Spanagel R, The missing drink: the bertam palm of West-Malaysia gets wild mammals to chronically consume alcohol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105, 10426-10431

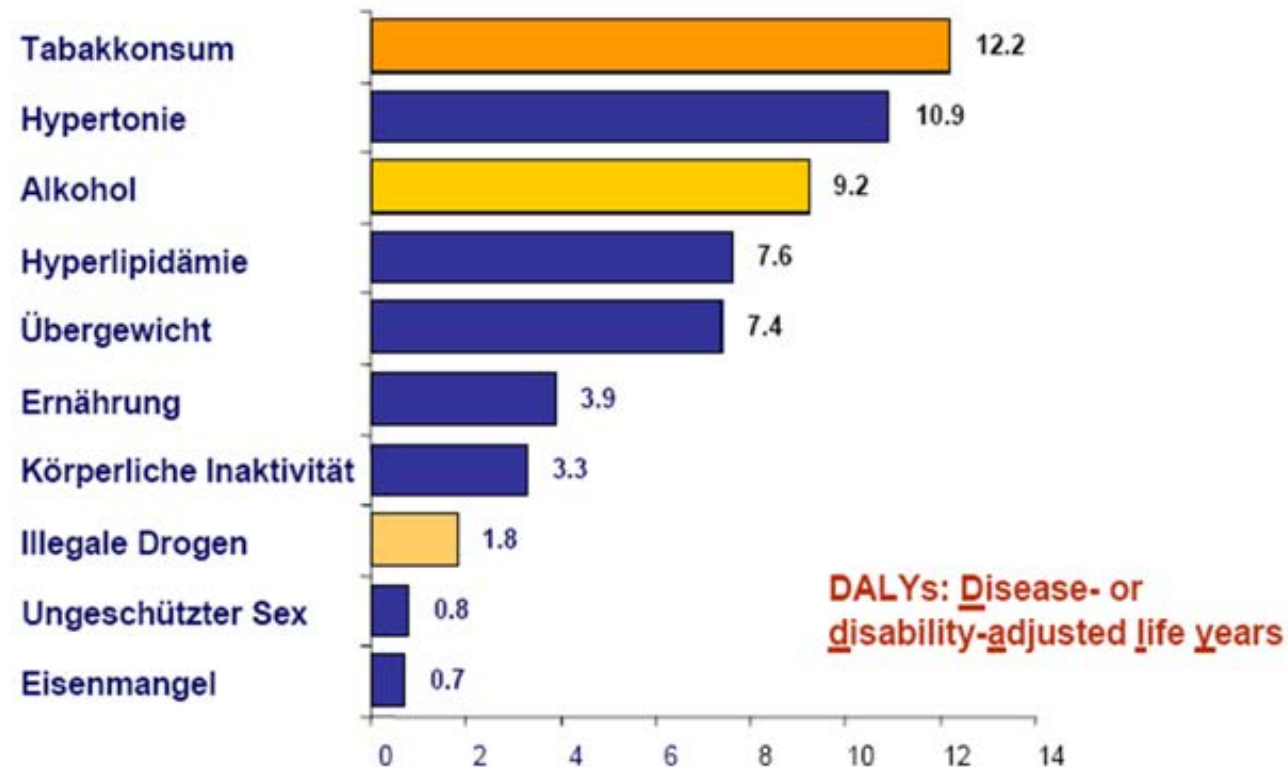
Lifetime-Prävalenz von Suchtproblemen



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Hintergrund: Burden of Disease

(Prozent aller DALYs, WHR 2002)

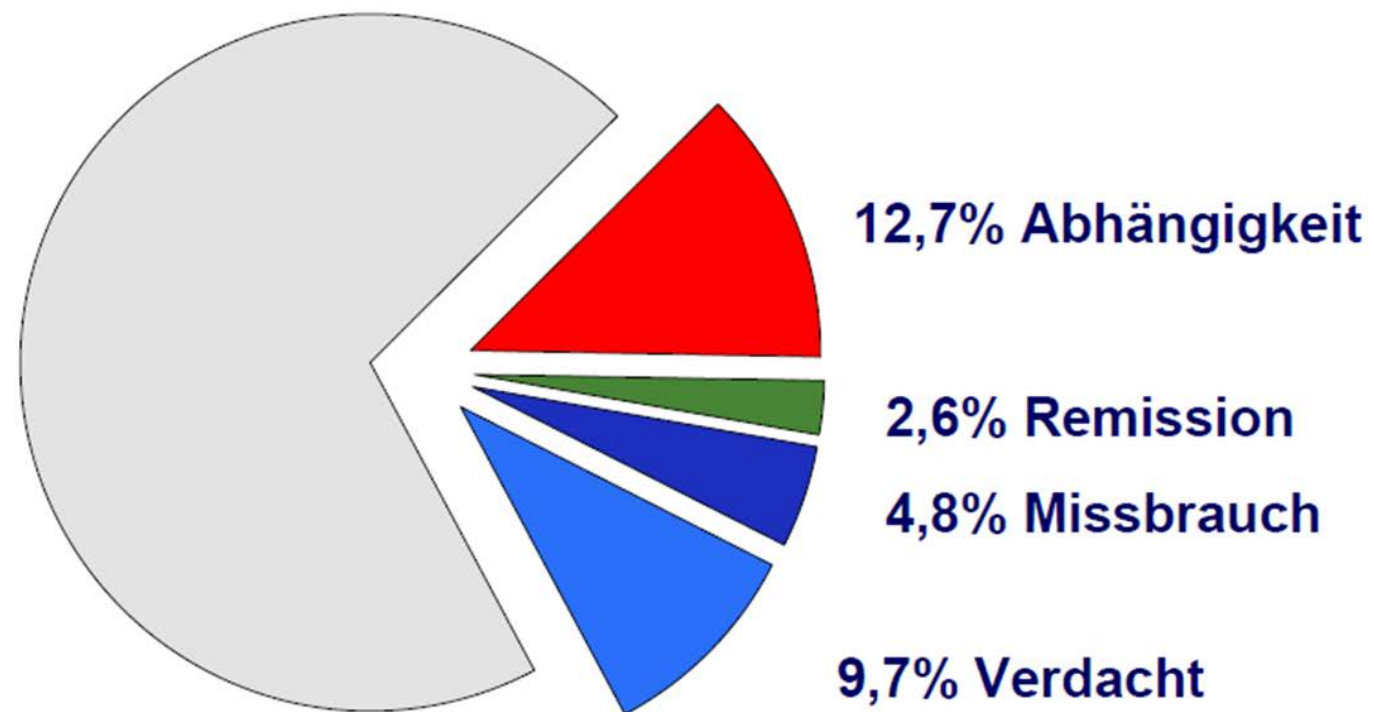


Zahlen für die Schweiz

- 250'000-300'000 Alkohol abhängige Personen
- Schweizer Konsum ca. 8.5 Liter reiner Alkohol/Jahr. Doppelt soviel wie der weltweite Durchschnitt
- Ca. 1'600 pro Jahr sterben an den Folgen des Alkoholkonsums
- 14% aller schwer oder tödlich verletzten Strassenverkehrsoffer sind alkoholbedingt
- Alkohol am Arbeitsplatz: Produktivitätsverlust 15%, alkoholbedingte Unfallkosten verursachen ca. 1 Mrd CHF

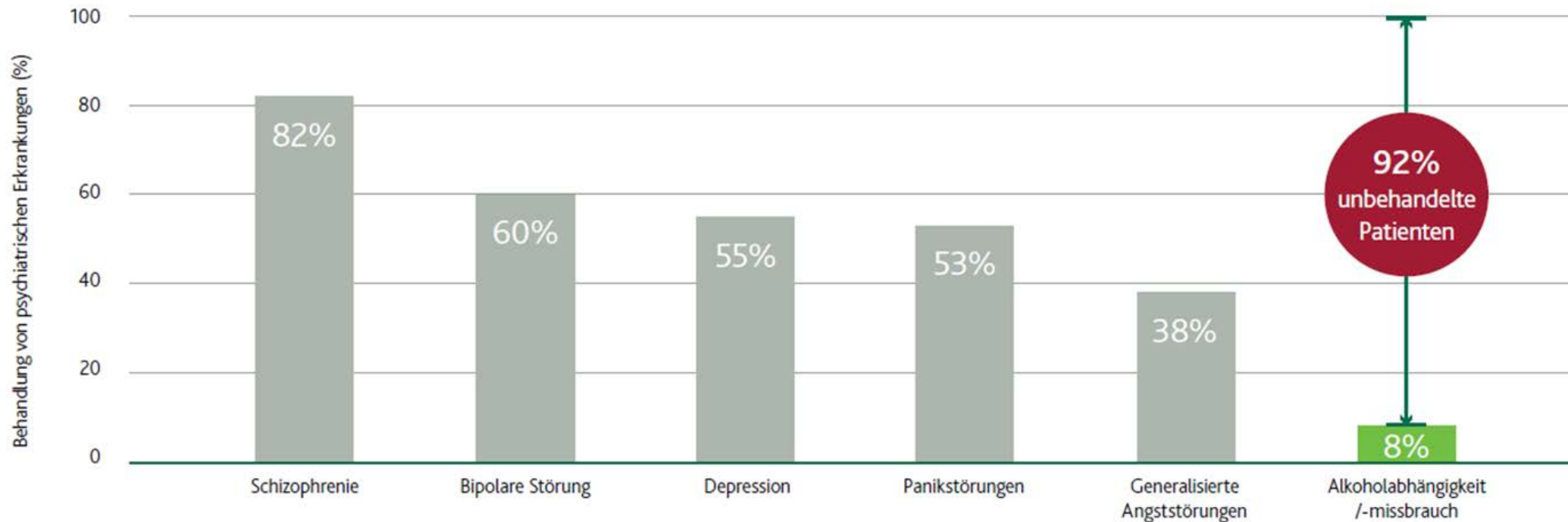
Bundesamt für Gesundheit (BAG): Zahlen und Fakten, Suchtmonitoring Schweiz, 2013; Telser et al. 2010, WHO 2014

Alkoholprobleme im Spital



John et al., 1996

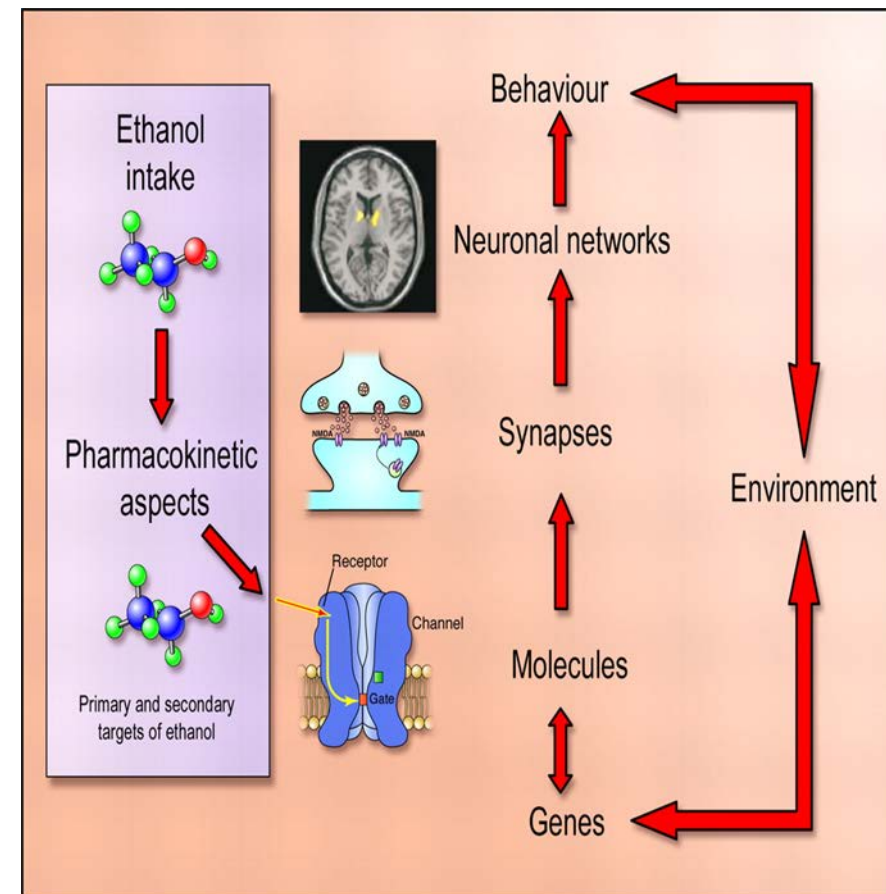
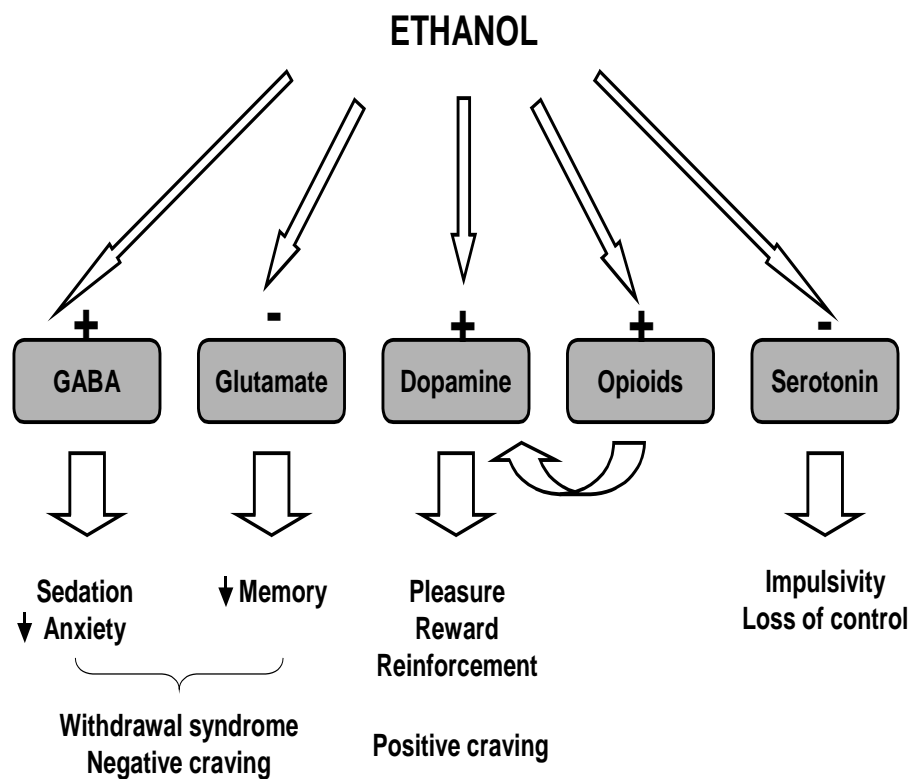
Patienten mit Alkoholabhängigkeit/-missbrauch sind therapeutisch unterversorgt



< 10% der Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch werden behandelt

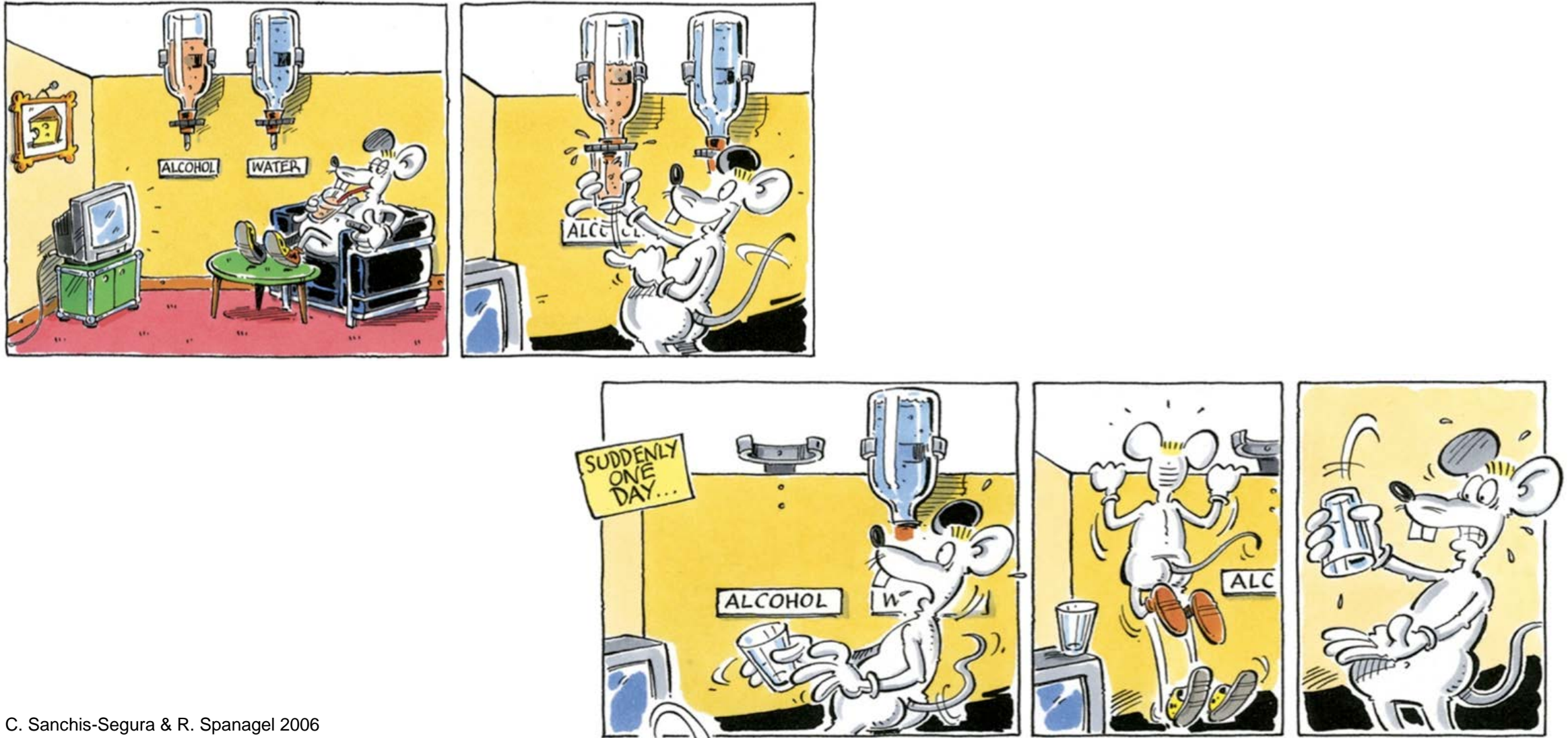
Kohn et al. Bull World Health Organ 2004; 82:858-866

Translationaler Forschungsansatz I



Spanagel, R. Physiol. Rev. 89: 649-705 2009; doi: 10.1152/physrev.00013.2008

Translatationaler Forschungsansatz II



C. Sanchis-Segura & R. Spanagel 2006

- Riskanter Konsum
- Schädlicher Gebrauch von Alkohol (F10.1)
- Alkoholabhängigkeit (F10.2)



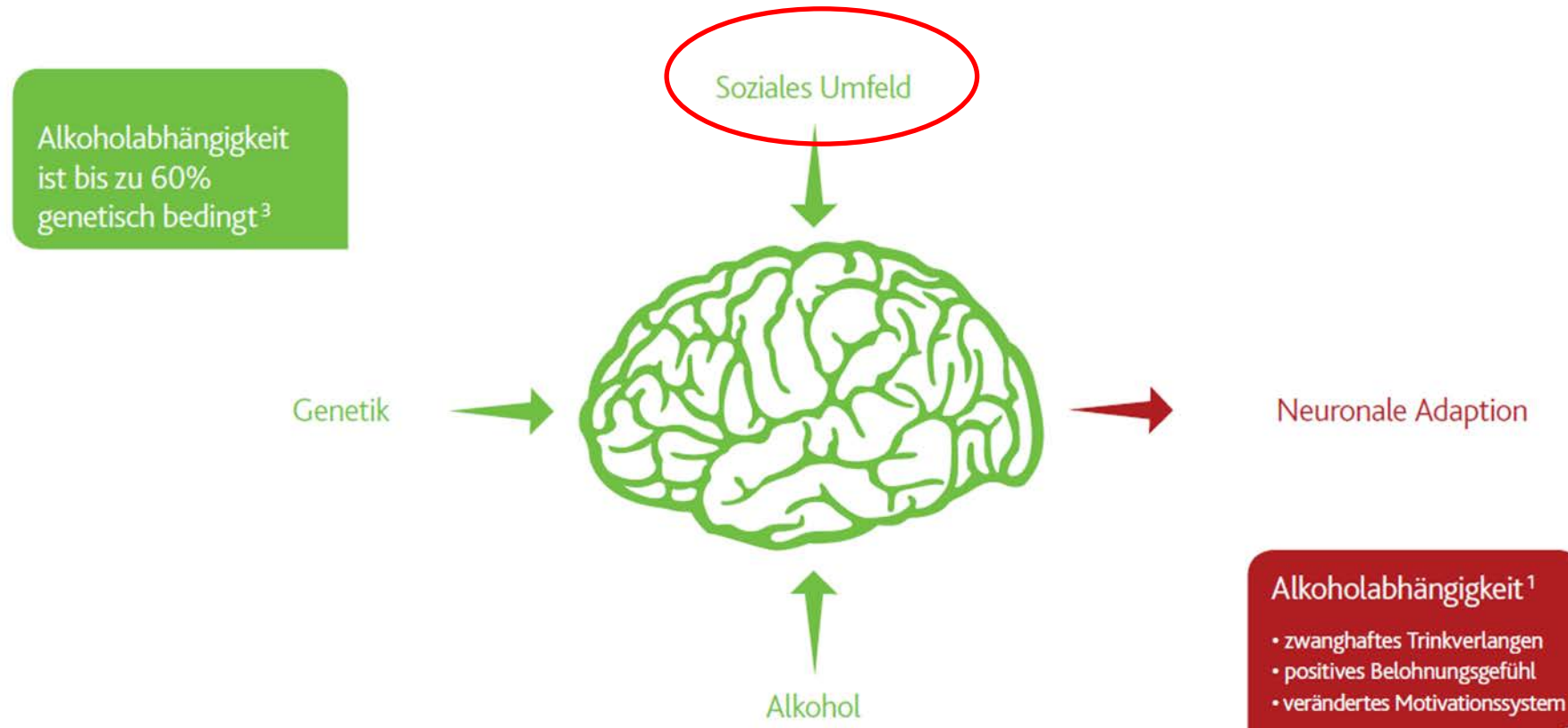
«riskanter Konsum» -> mehr als 20 g Alkohol bei Frauen (=0,2 l Wein oder 0,4 l Bier) bzw. 40 g Alkohol bei Männern

Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Grenzwert für einen risikoarmen Alkoholkonsum bei unter 100 Gramm/Woche liegt. Wird dieser Grenzwert überschritten kommt es zu einem linearen Anstieg der Gesamtsterblichkeit. Somit müssen die aktuellen Empfehlungen bezüglich einem gesundheitlich risikoarmem Alkoholkonsum in vielen Ländern nach unten korrigiert werden.

Lancet. 2018 Apr 14;391(10129):1513-1523. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies

Alkoholabhängigkeit ist eine Erkrankung

Der Weg in die Abhängigkeit²



1. National Institute of Drug Abuse (NIDA) 2010; Drugs, Brains and Behavior. The Science of Addiction

2. Mod. nach: Nestler. Nature genetics 2000; 26:277-281

3. Schuckit Ch. 98. In: Davis et al. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. 2002

Chronischer «Stress» und Sucht

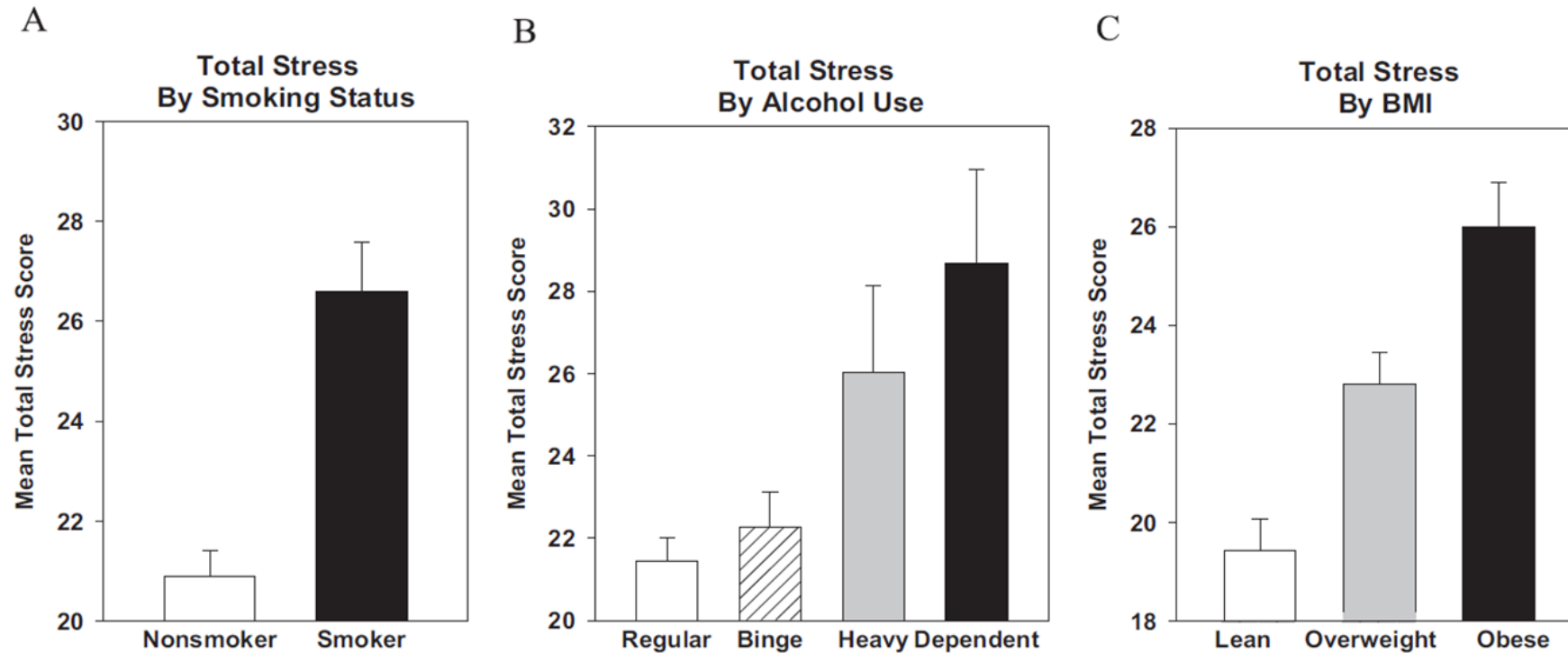


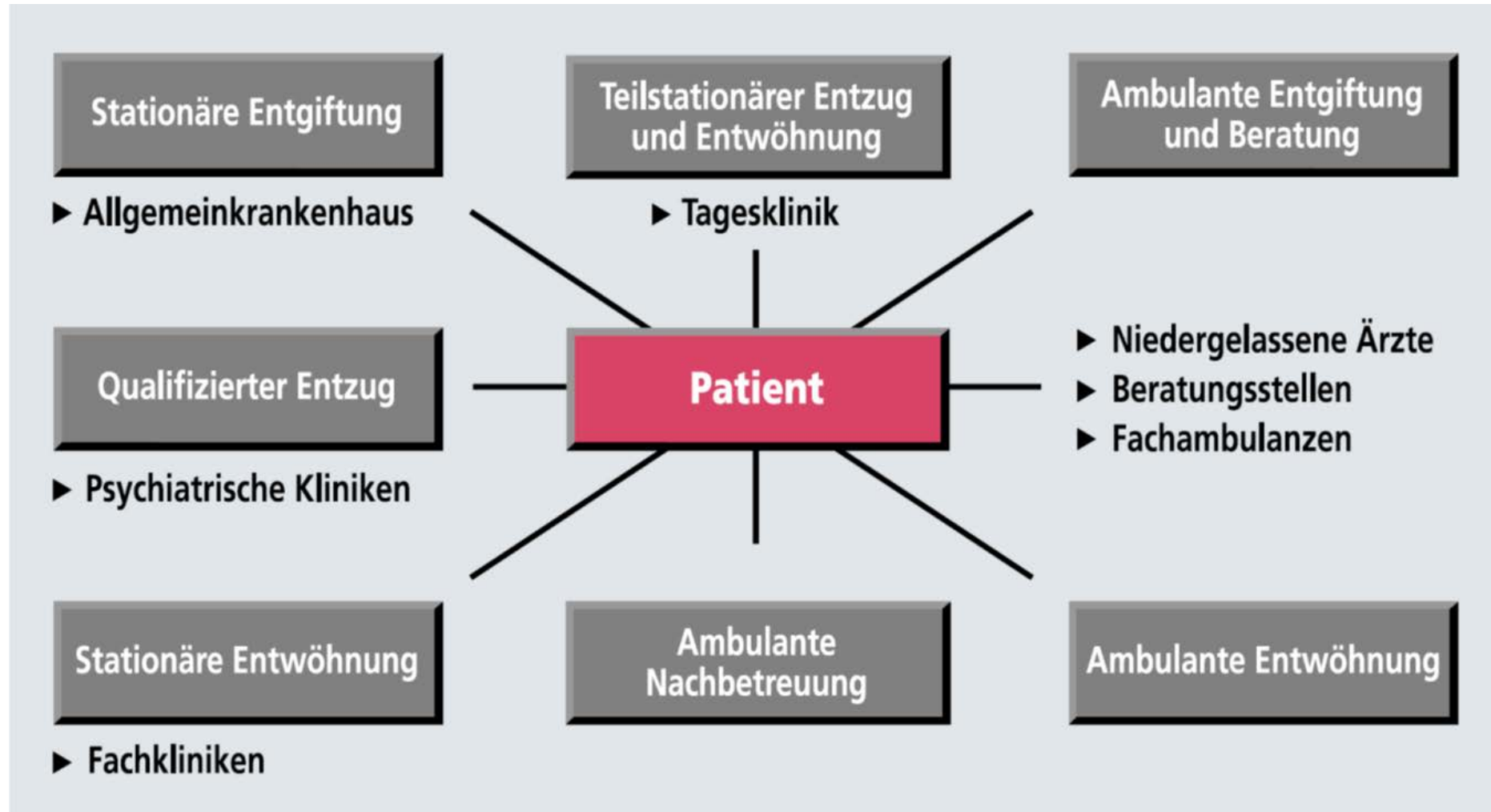
Figure 1. Total stress scores for cumulative adverse life events and chronic stress associated with **(A)** current smoking status [$\chi^2 = 31.66$, $p < .0001$; odds ratio (OR): 1.196 (95% confidence interval [CI]: 1.124–1.273)]; **(B)** current alcohol use as categorized by National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism criteria for regular, binge, and heavy levels of consumption and DSM-IV-R diagnosis for alcohol dependence [$\chi^2 = 15.37$, $p < .0001$; OR: 1.113 (95% CI: 1.055–1.173)]; and **(C)** current body mass index (BMI) groups for lean ($n = 206$), overweight ($n = 199$), and obese ($n = 183$) [$\chi^2 = 25.47$, $p < .0001$, OR: 1.146 (95% CI: 1.087–1.208)] assessed in a community sample of 588 participants.

Diagnose Abhängigkeit nach ICD-10

1. starker Wunsch (oder Zwang), Substanz zu konsumieren
2. Minderung der Kontrolle über Beginn, Umfang und Beendigung des Konsums
3. eine Toleranzentwicklung und Mengensteigerung
4. das Auftreten von Entzugerscheinungen bei Absetzen der Substanz und Besserung der Symptome durch Wiederaufnahme des Konsums
5. die Vernachlässigung anderer Interessen und Lebensbereiche zugunsten des Konsums
6. die Fortführung des Konsums trotz eindeutig eingetretener körperlicher, psychischer oder sozialer Folgeschäden



Behandlungsmöglichkeiten



Therapieziele bei Alkoholabhängigen

- Sicherung des Überlebens
- Behandlung von Folge- und Begleiterkrankungen
- Angemessene Lebensqualität
- Förderung von Krankheitseinsicht und Motivation zur Veränderung
- Konsumreduktion
- Aufbau alkoholfreier Phasen
- Verbesserung der psychosozialen Situation
- Abstinenz

Behandlungsmöglichkeiten ambulant

1. Psychotherapie Kurzinterventionen



2. Medikamentöse Rückfallprophylaxe



3. Selbsthilfegruppen



Medikamentöse Rückfallprophylaxe

Reichen ...

Entgiftung

drohender Arbeitsplatzverlust

Willensstärke

Motivation

Selbsthilfegruppen

ambulante Entwöhnung, stationäre Entwöhnung **nicht aus?**

Aktuell erhalten
<10 %
aller Patienten mit
AUD's ein
Medikament zur
Rückfallprophylaxe

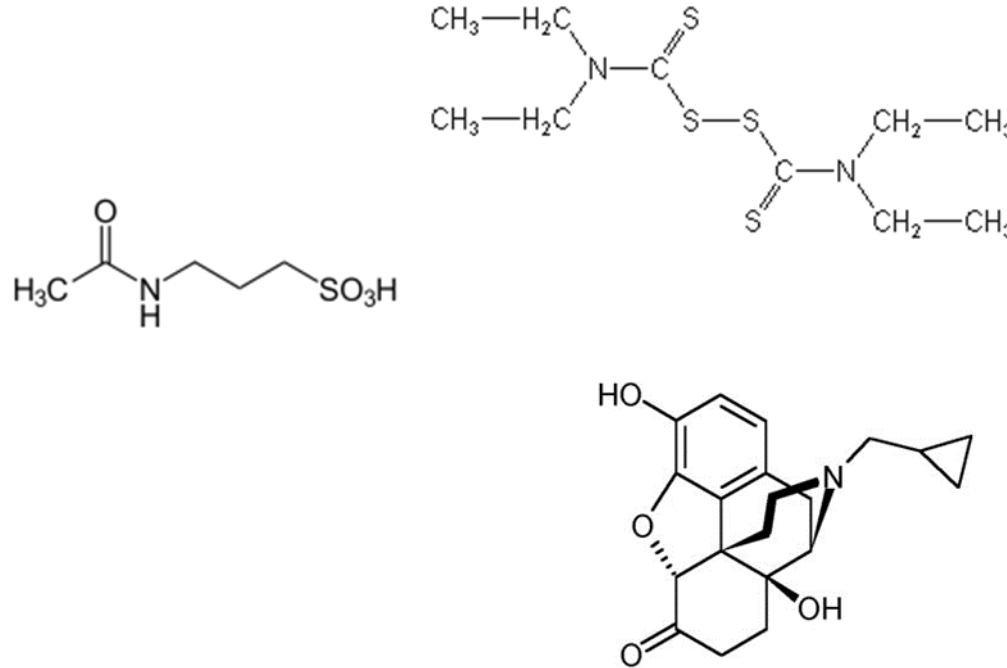
**7 % in aktueller
Schottischer Studie**

Jonas, et al., Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings – A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, 311(18), 2014

Manca et al, Pharmacological treatments for alcohol dependence: Evidence on uptake, inequalities and comparative effectiveness from a UK population-based cohort. Drug Alcohol Rev, 2024

Medikamente für die Rückfallprophylaxe (Alkohol)

- Disulfiram (1951)
- Acamprosat (1996)
- Naltrexon (1995)
- Nalmefene (2014)



Kranzler & Soyka, Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review JAMA. 2018 Aug 28;320(8):815-824

Zielsyndrom für die medikamentöse Rückfallprophylaxe

Acamprosat, Naltrexon und Nalmefene

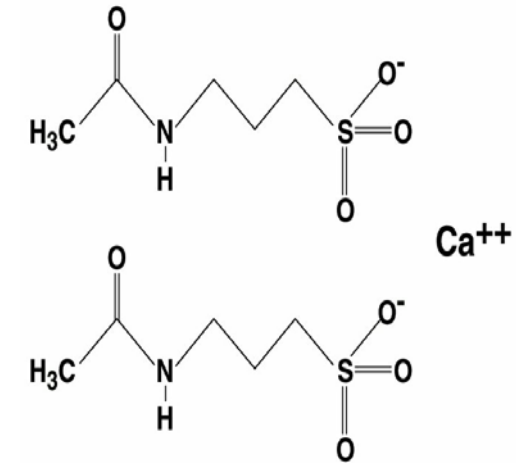


CRAVING

J. Mutschler, F. Kiefer, Differentielle pharmakologische Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit, Journal für Neurochirurgie und Psychiatrie, 2011

Acamprosat

- Kalzium-Bis-Acetyl-Homotaurinat
- Modulatorisch wirksam am NMDA-Rezeptor, exzitatorische Effekte von Glutamat werden abgeschwächt
- Zugelassen seit 1995 in Deutschland und den meisten europäischen Staaten



Acamprosate

- Übliche Dosis 3 x 2 Tbl./die
- Therapiebeginn nach Entgiftung
- Behandlungsdauer 3 bis 12 Monate
- Kombination mit psychosozialer Behandlung notwendig
- Patienten sollten vollständige Abstinenz anstreben

Acamprosate

- Häufige Nebenwirkung (>1 bis <10%): Durchfall
- Keine relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Keine bedrohlichen Nebenwirkungen
- Kein Abhängigkeitspotenzial

Zusammenfassung Acamprosat

- In allen Studien besserer Verlauf nach erfolgreicher Entgiftung
- Im Vergleich zu Placebo Verdoppelung der Abstinenzraten
- Im Vergleich zu Placebo 33% mehr Tage ohne Alkoholkonsum
- Therapiedauer 3 -12 Monate
- Nach Absetzen keine vermehrten Rückfälle
- Kombination mit psychosozialer Behandlung notwendig
- Patienten sollten vollständige Abstinenz anstreben
- Exzellentes Sicherheitsprofil, keine Wechselwirkungen oder schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen

- mu-Opioid-Rezeptor-Antagonist
- Zugelassen in den USA und verschiedenen europäischen Staaten zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit und zur Aufrechterhaltung der Abstinenz bei Opiatabhängigkeit
- Im Tierversuch verminderte Aktivierung des Reward-Systems nach Alkoholaufnahme
- Im Tierversuch verminderter Alkoholkonsum und verminderter Alkoholdeprivationseffekt
- Im Laborexperiment bei Menschen positive Wirkungen von Alkohol vermindert, Alkoholkonsum und -verlangen reduziert

Naltrexon

- Übliche Dosis 50 mg/die
- Beginn auch ohne vorherige Entgiftung
- Behandlungsdauer 3 bis 12 Monate (intermittierend ev. unbegrenzt)
- Kombination mit psychosozialer Behandlung notwendig

Metaanalyse Acamprosat/Naltrexon

- Alle doppel-blinden RCTs, welche die Effekte von Acamprosat hinsichtlich Alkohol-Outcome untersuchen
- 118 RCTs mit insgesamt 20 976 Studienteilnehmern
- Acamprosat reduziert signifikant Trinkrisiko und verbessert die kumulative Abstinenzzeit; nicht: GGT, heavy drinking
- NW: Diarrhoe einzige signifikante NW gegenüber Placebo (Acamprosat) und Uebelkeit, Erbrechen (Naltrexon)
- NNT Acamprosat: 11
- NNT Naltrexon 18 (heavy drinking: 11)

Schlussfolgerung:

- Acamprosat und Naltrexon sind effektiv und sicher für die Rückfallprophylaxe, bei moderater Effektstärke.

McPheeters et al, Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis, JAMA, 2023

Naltrexon/Nalmefene

Nalmefene

- längere HWZ bei oraler Einnahme (am mu-opioid Rezeptor etwa gleich lange)
- partial agonistisch am kappa-opioid Rezeptor
- niedrigeres hepatotoxisches Risiko
- Bereits in den frühen 70er Jahren entwickelt

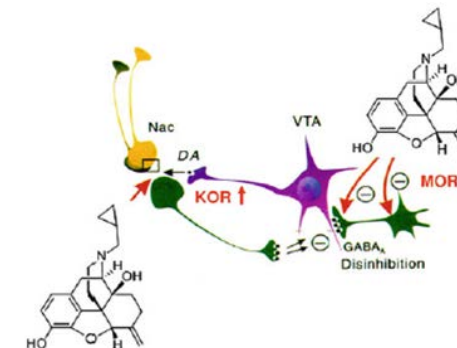
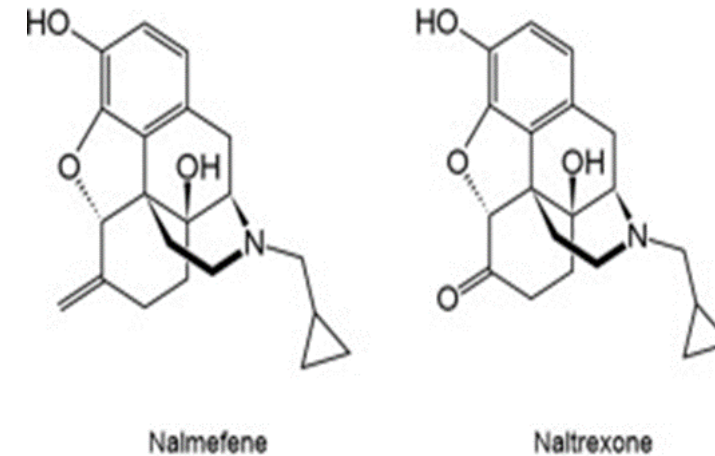


Fig. 3 Nalmefene is an opioid antagonist with a chemical structure similar to naltrexone. However, in addition to its antagonistic profile on the μ -opioid receptor (MOR) it also blocks KOR in vivo. Mesolimbic dopamine neurons are modulated by opposing endogenous opioid systems, whereby the accumbal dynorphin/KOR system reduces basal dopamine levels in this brain site. In alcohol-dependent subjects the accumbal dynorphin/KOR is upregulated and as a result a hypo-dopaminergic state ensues (Diana 2011). Nalmefene may normalize this hypo-dopaminergic state and thereby reduce alcohol craving

Swift RM, Naltrexone and Nalmefene: Any Meaningful Difference? Biological Psychiatry, 2013

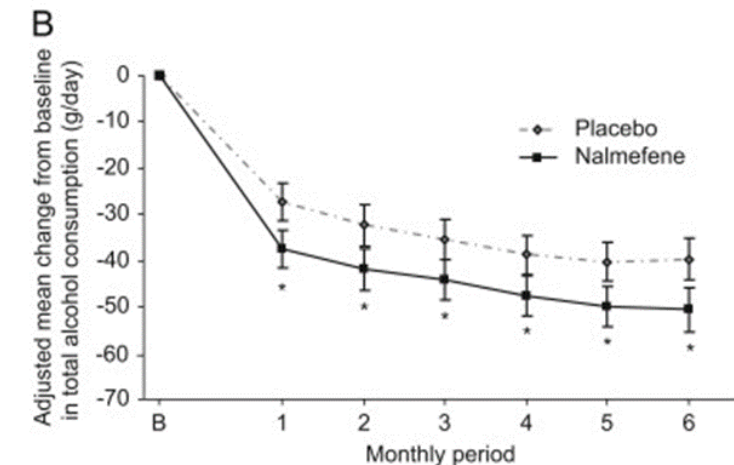
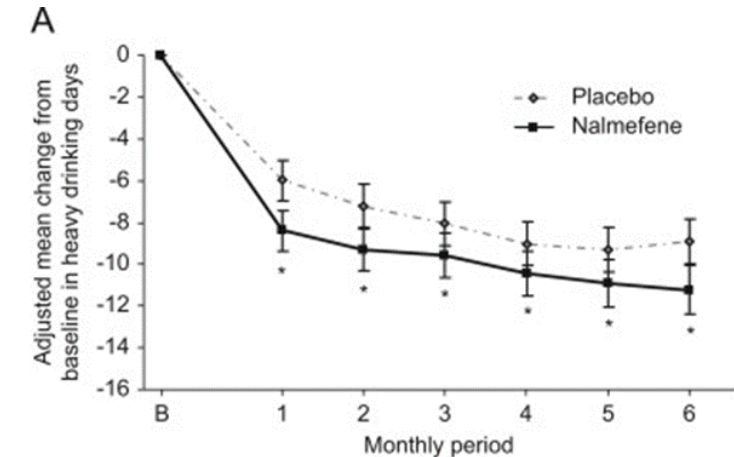
Spanagel R, Vengeliene V, New pharmacological treatment strategies for relapse prevention, Curr Top Behav Neurosci, 2013

Nalmefene – europäische Multizenterstudie

- n=604
- 20 mg Nalmefene vs. Placebo plus psychosoziale Therapie
- Medikation “as needed”
- 20 heavy drinking days + 85g Alkohol/die ein Monat vor Einschluss

Nalmefene

- 2.3 Trinktage weniger als Placebogruppe (p=0.0021); 11 g/die (p=0.003)
- Studienlage zu Nalmefene uneinheitlich, 3 pos./1 neg.



Placebo	289	289	263	251	235	222	213
Nalmefene	290	290	249	217	185	165	152

Mann, Karl et al, Biological Psychiatry, 2013

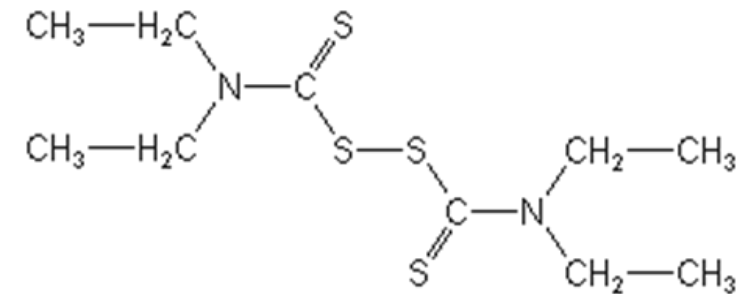
- Potentielle Öffnung gegenüber einer bislang mit abstinenzorientierten Ansätzen nicht erreichten Patientenpopulation!
- Betonung der aktiven Beteiligung des Patienten an der Therapie durch die Bedarfseinnahme (erhöhte Achtsamkeit)
- Paradigmenwechsel in der Suchtmedizin zum kontrollierten Konsum

Fazit:

- abschliessende Kosten-Nutzen-Abwägung ausstehend bei eher moderater Effektstärke, bringt ev. Patienten in Therapie, die bisher keine Therapie wollten.

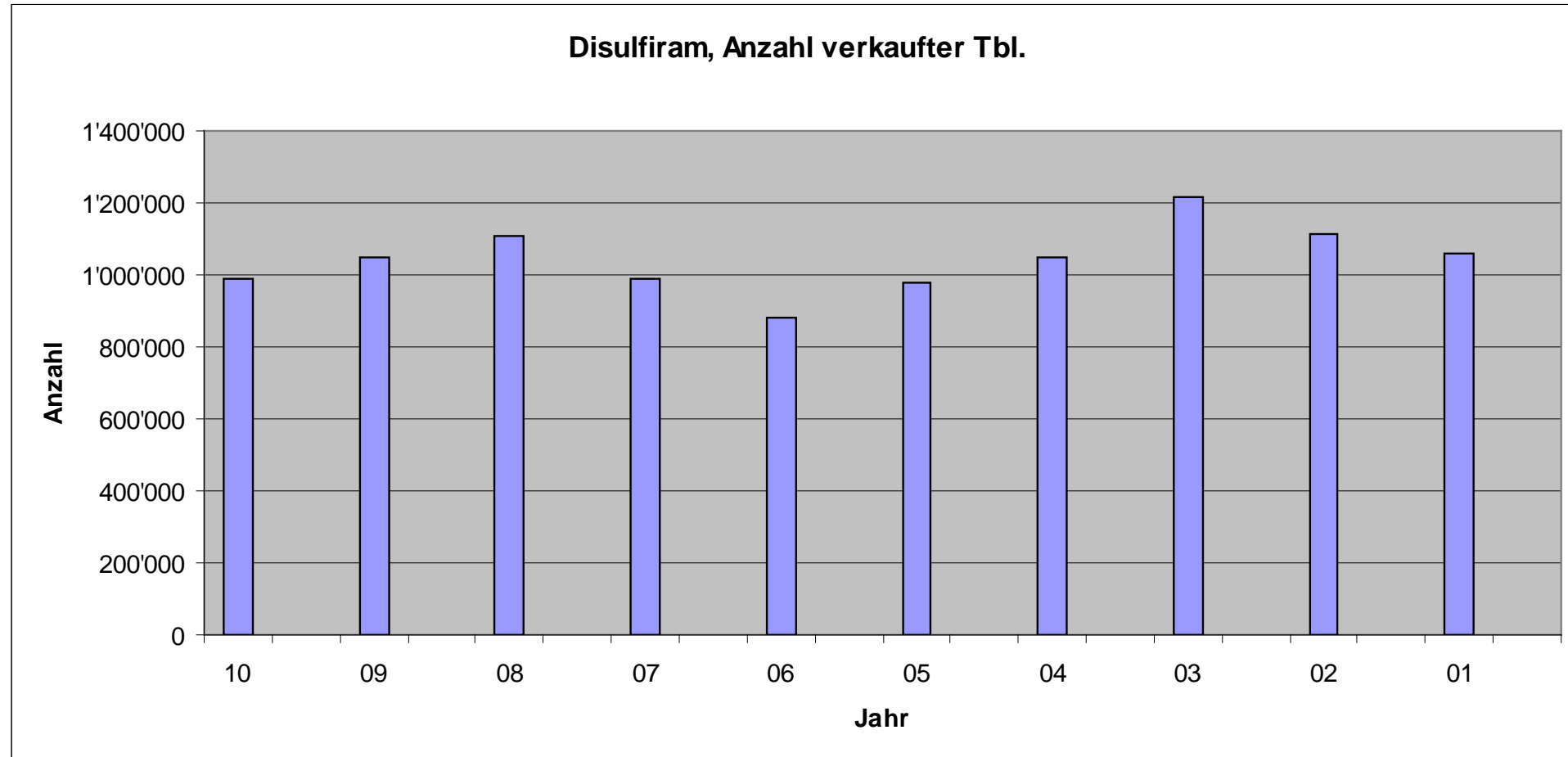
Disulfiram (Antabus)

- 1881 erstmalig synthetisiert (Beschleunigung Vulkanisierung von Gummi)
- 1930er medizinischer Einsatz (scabiescide/vermicide)
- 1948 Idee der Behandlung des chronischen Alkoholismus (Aversionstherapie): Hemmung der Azetaldehyddehydrogenase
- 1951 wurde Disulfiram von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Alkoholismus zugelassen.
- 2000 Einsatz zur Behandlung der
 - Kokainabhängigkeit:
 - Hemmung der Dopamin-beta-Hydroxylase



D.F. Twiss et al, J. Soc. Chem. Ind, 1922, 41, 81-88
D.I. Eneanya et al, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol, 1981, 21, 575-596
J. Hald et al, Lancet, 1948, 2, 1001-1004
Z. Sauna et al, Mol. BioSyst., 2005, 1, 127-134

Disulfiram in der Schweiz



IMS Health GmbH Schweiz, 2010

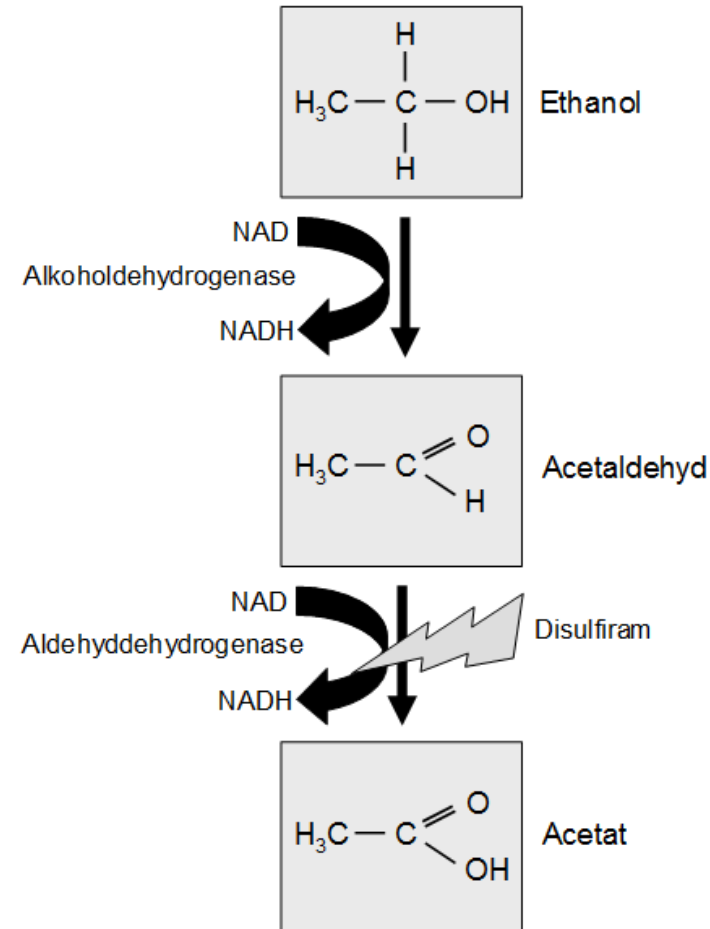
Wirkfaktoren von Disulfiram

- Psychologische Abschreckung
- Therapeutisches Ritual
- Intensive therapeut. Motivation zu Abstinenz und Medikamentencompliance
- Pharmakologie: Einfluss auf HPA-Achse? Bedeutung der Hemmung der DBH?
Beeinflussung von Craving?

Rösner, Grosshans, Mutschler, Disulfiram: Aktuelle Befundlage und Wirkmechanismen, Suchtmed 16(2), 47-52, 2014

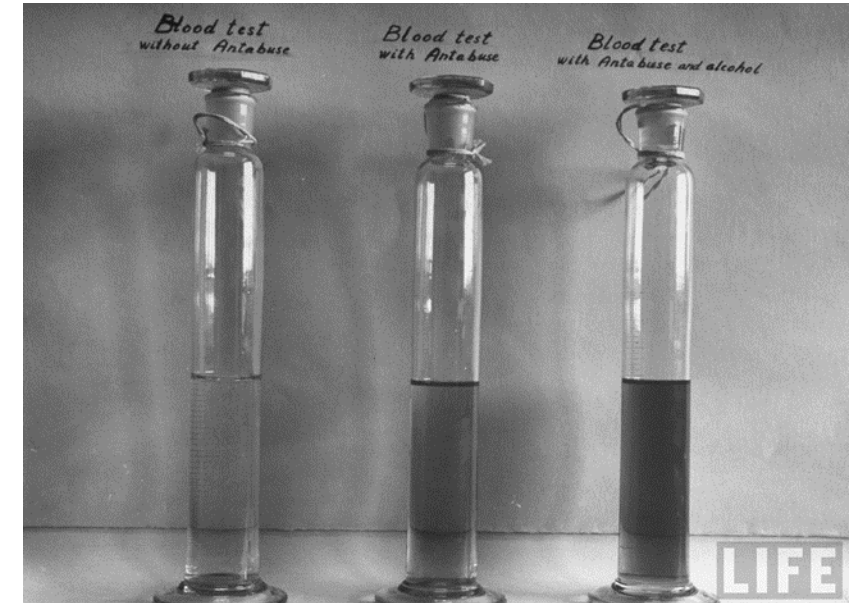
Pharmakologie von Disulfiram I

Wirkmechanismus von Disulfiram beim Abbau von Ethanol: Disulfiram hemmt die Aldehyddehydrogenase und verhindert dadurch die Metabolisierung von Acetaldehyd zu Acetat. Abbk.: NAD: Nikotinamidadenindinukleotid, NADH: reduziertes NAD. Abbildung modifiziert nach R. M. Swift, 1999.



Alkohol – Disulfiram – Reaktion (Azetaldehydsyndrom)

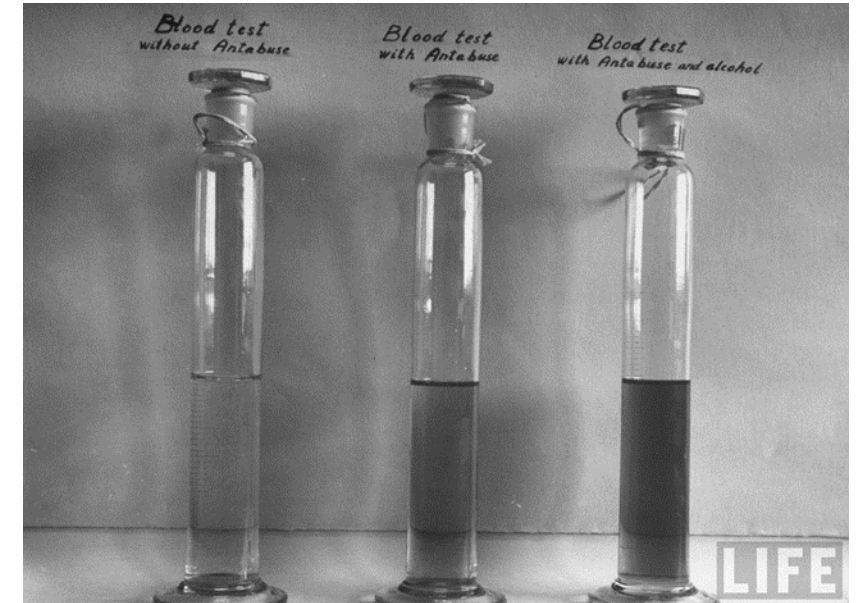
- Flushsymptomatik
- Hypotonie
- Tachykardie
- Übelkeit
- Erbrechen
- Rötung der Skleren
- Tachypnoe/Dyspnoe
- Kopf- und Nackenschmerzen
- Parästhesien



Hald J, Jacobsen E (1948). A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. Lancet, 2(26), 1001-4

Alkohol – Disulfiram – Reaktion (Azetaldehydsyndrom)

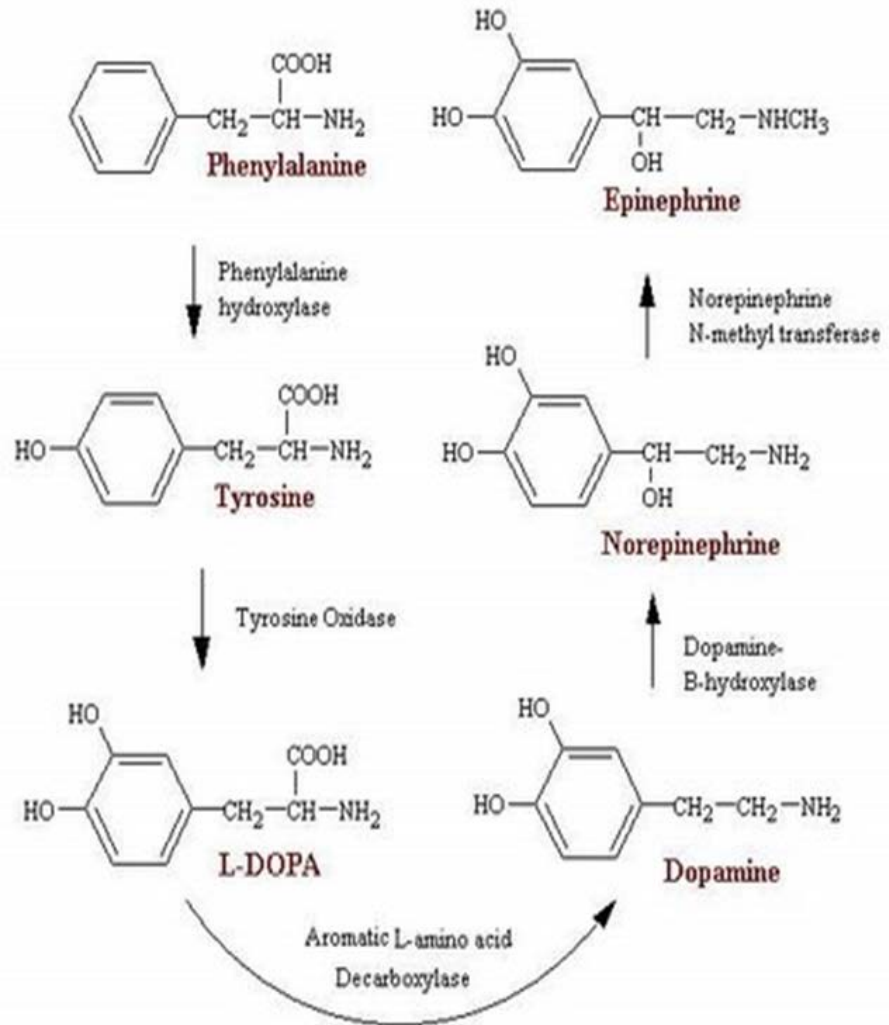
- Plötzliches Herzversagen
- Bewusstseinsstörungen
- Epileptische Anfälle
- Kardiale Arrhythmien
- Myokardinfarkt



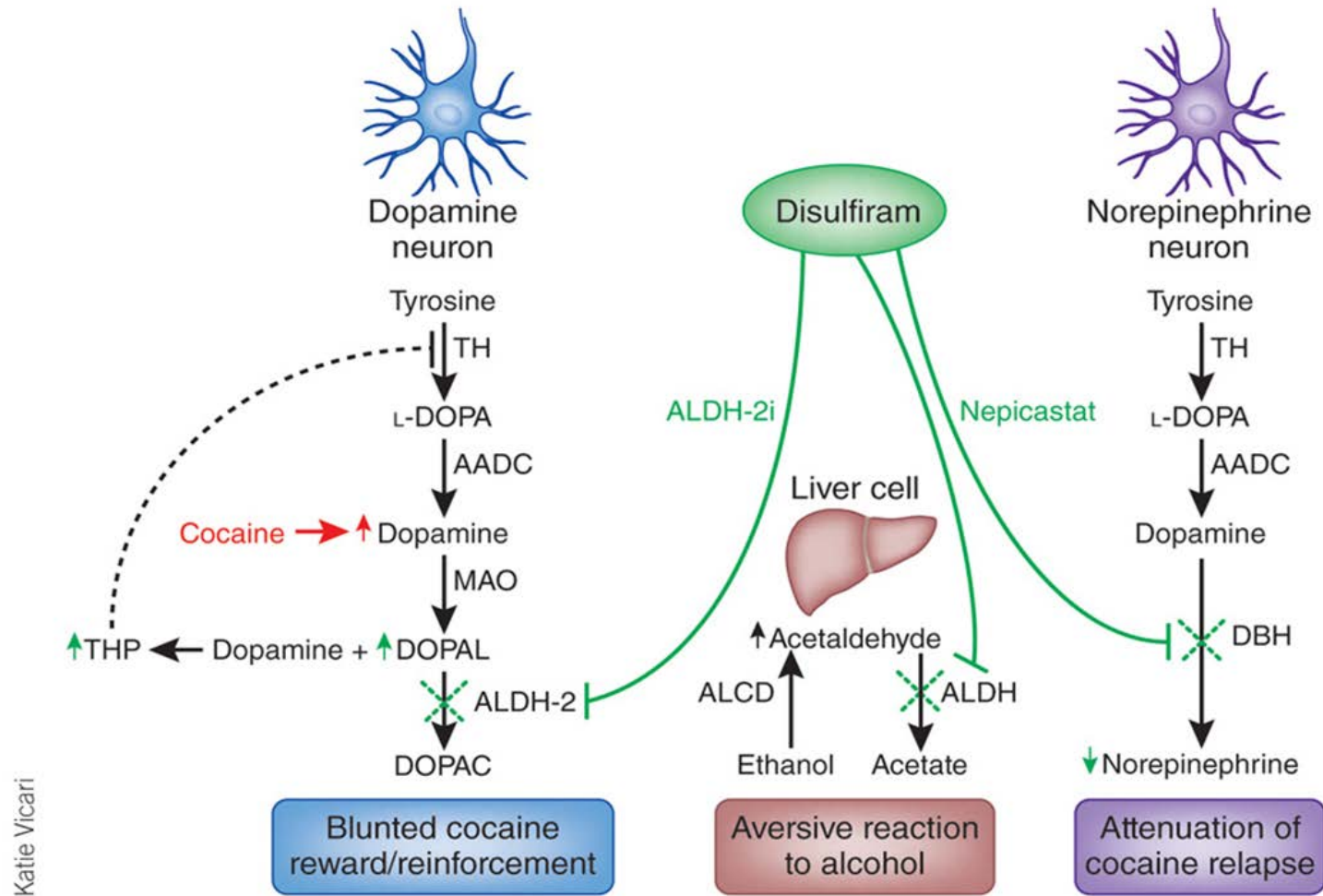
Hald J, Jacobsen E (1948). A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. Lancet, 2(26), 1001-4

Pharmakologie von Disulfiram II

Disulfiram hemmt die Dopamin β -Hydroxylase und verhindert dadurch die Metabolisierung von Dopamin zu Norepinephrin.

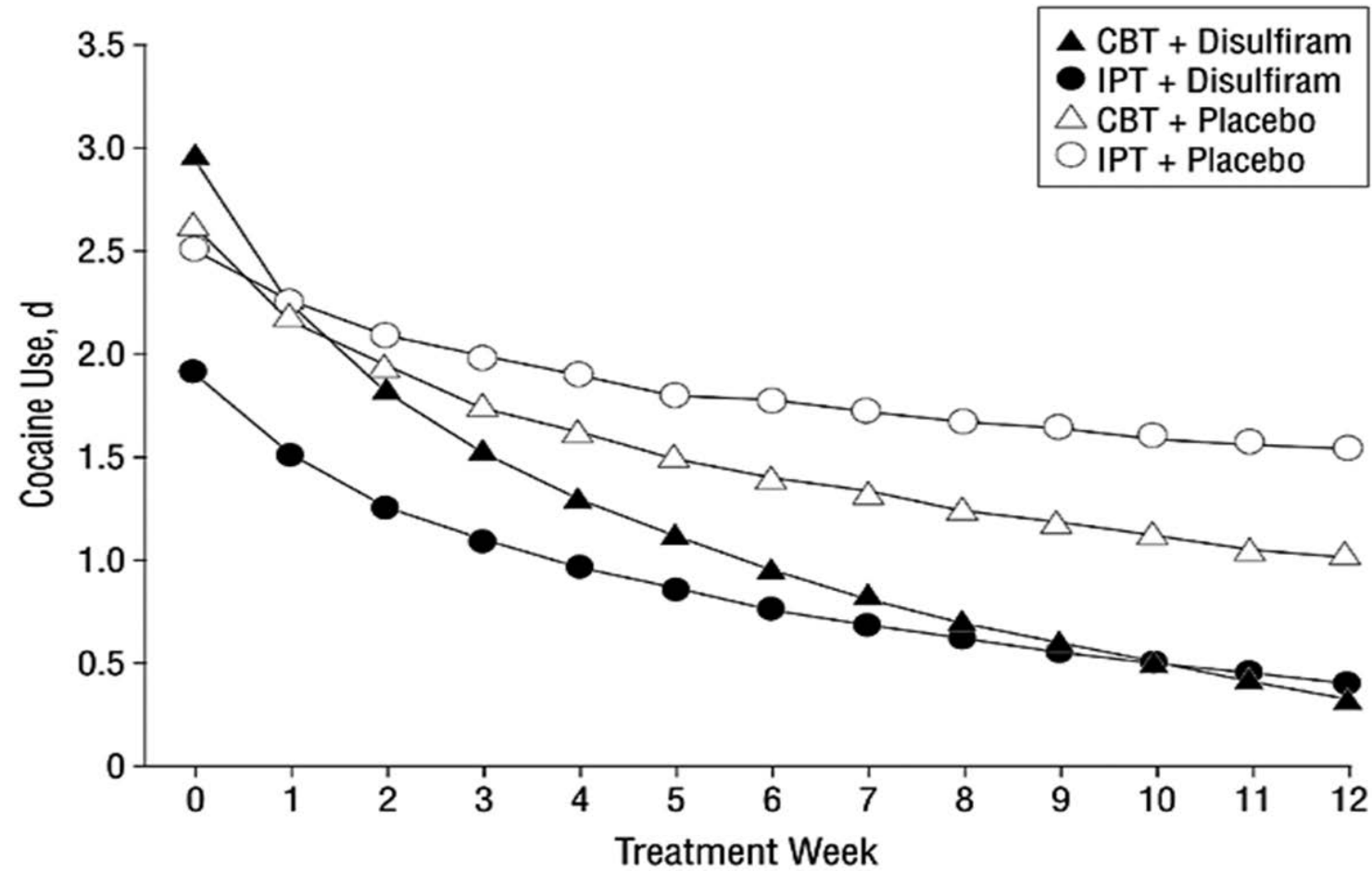


Pharmakologie von Disulfiram



Weinshenker, Nature Medicine, 2010

Disulfiram bei Kokainabhängigkeit



Carroll et al, Arch. Gen. Psych., 2004. Uebersicht: Wiesbeck & Dürsteler-MacFarland, Nervenarzt 2006

Traccis et al, Disulfiram for the treatment of cocaine dependence;
Cochrane Database Syst Rev, 2024

Clinical Trials. gov:

- Phase I Study of Disulfiram and Copper Gluconate for the Treatment of Refractory Solid Tumors Involving the Liver
- Initial Assessment of the Effect of the Addition of Disulfiram (Antabuse) to Standard Chemotherapy in Lung Cancer
- Disulfiram in Patients With Metastatic Melanoma
- Disulfiram In The Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiform
- Study of Recurrent Prostate Cancer With Rising Prostate Specific Antigen (PSA)
- FDA Zulassung als neue Behandlung der aggressiven Leukämie

Nebenwirkungen durch Disulfiram

Häufig

- Müdigkeit (initial),
- unangenehmer Mundgeruch,
- GI-Beschwerden,
- Kopfschmerzen (initial),
- Hypotonie
- Haut

Selten

- PNP
- Ataxien
- Psychosen
- Depressionen

Sehr selten

- Toxische Hepatitis
- Laktatazidose

Absolute Kontraindikationen

- Koronare Herzkrankheit
- Klinisch manifeste Kardiomyopathien
- Zerebrale Durchblutungsstörungen
- Fortgeschrittene Arteriosklerose
- Hyperthyreose
- Ösophagusvarizen
- Relevante kognitive Beeinträchtigung
- Schwangerschaft

Relative Kontraindikationen

- Nicht alkoholbedingte Depressionen u. Psychosen
- Dekompensierte Leberzirrhose
- Asthma bronchiale
- Emotional instabile Persönlichkeitsstörung

Vergleichsstudien Disulfiram vs. Acamprosat/Naltrexon

- Aktuelle Übersicht
- 2000-2008
- 13 Studien, 2 x DSF gleich, 11 x DSF besser

→ Cave: Nur supervidierte Behandlung!

The Relative Safety of Disulfiram

- Review, Arbeiten zw. 2000 – 2012
- 30 Case-Reports, (8 Clinical Trials)
- Neurolog.: 5 x PNP, 2 x Stimmbandlähmung, 2 x Delirium, 1 x Gesichtsfeldeinschränkung, 1 x Katatonie, 1 x Enzephalopathie (reversibel)
- Hepat.: 2 x Hepatitis, 3 x Leberinsuffizienz
- Kardiolog.: 2 x ST Senkung, 1 Infarkt, 1 x Hypotension
- Dermat.: 3 x Dermatitis
- 3 x psychot. adverse events
- Bildgebung: Schaden Substantia nigra, Globus pallidus Infarkt (nach Intox)
- DSF/Methylphenidate Interaktion

Albarbi F, el-Guebaly N, The Relative Safety of Disulfiram, Addictive Disorders & Their Treatment, 2013; 12:140-147

Aussichtsreiche Substanzen (off-label use)

- Baclofen Agonist am GABA-B Rezeptor
- Topiramat Blockade Na⁺-Kanäle, GABAerger Mechanismus
- Ondansetron 5-HT₃-Antagonist
- Gabapentin
- (Rimonabant) Cannabinoid-1 Rezeptorantagonist, mGluR5 Antagonismus, CRH-Antagonismus
- LY686017 Neurokinin-1-Rezeptor Antagonismus
- Nemerexane NMDA Rezeptor Antagonist

Fischler, Soyka, Seifritz, Mutschler (2022) Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: a critical review, Frontiers Pharmacology

Aussichtsreiche Substanzen (off-label use)

- CRH1 Antagonist (wird akt. untersucht in Studie NIAAA, Bethesda)
- D3-Rezeptor Antagonisten
- Org25935, selektiver GlyT1 (Glycin Rezeptor)-Antagonist
- Ghrelin-Rezeptor Antagonisten
- Esketamin/Ketamin
- γ -Hydroxybutyrat (GHB) -> Review von Oliver Bosch & Erich Seifritz, Brain Res Bull, 2016
- ...

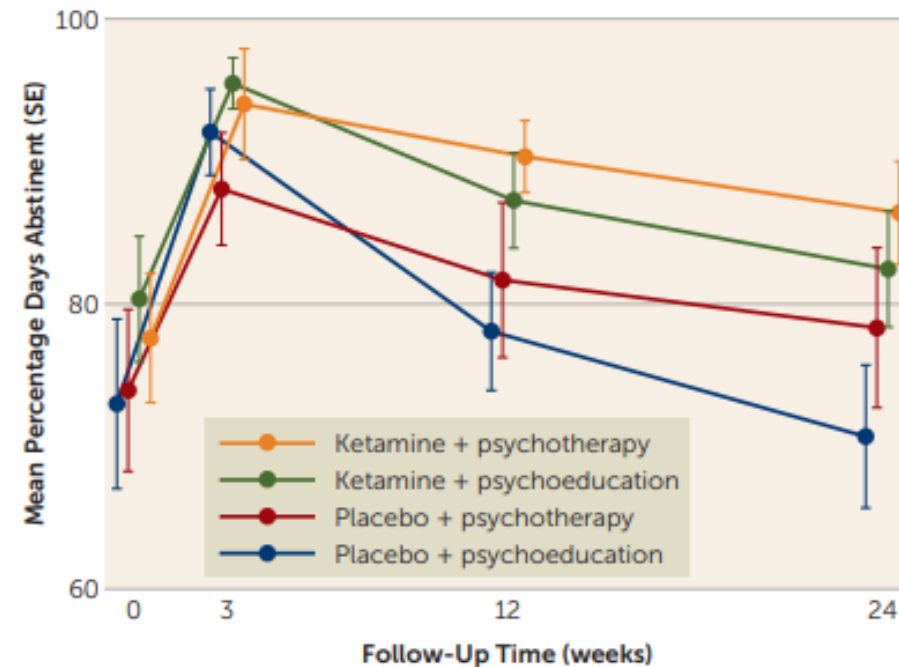
Fischler, Soyka, Seifritz, Mutschler (2022) Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: a critical review, Frontiers Pharmacology

Ketaminstudie Alkohol

- Doppelblinde und Placebo kontrollierte Studie mit i.v. Ketamin in Kombination mit Mindfulness-basierter PT, Psychoedukation
- Psychologische Intervention + Ketamin – signifikant mehr abstinente Tage
- BDI nach drei Monaten in Ketamingruppe sign. besser (nicht nach 6 Monaten)

GRABSKI ET AL.

FIGURE 3. Percentage days abstinent across the four treatment conditions in a study of ketamine and psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder^a



Grabski et al 2022, AJP

Alcohol & Alcoholism Vol. 40, No. 2, pp. 147–150, 2005

Advance Access publication 13 December 2004

doi:10.1093/alcalc/agh130

CASE REPORT

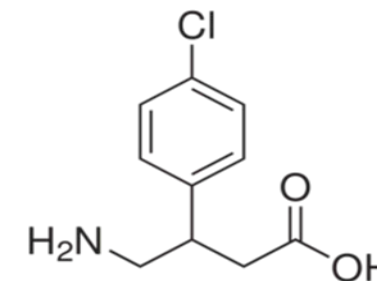
COMPLETE AND PROLONGED SUPPRESSION OF SYMPTOMS AND CONSEQUENCES OF ALCOHOL-DEPENDENCE USING HIGH-DOSE BACLOFEN: A SELF-CASE REPORT OF A PHYSICIAN

OLIVIER AMEISEN*

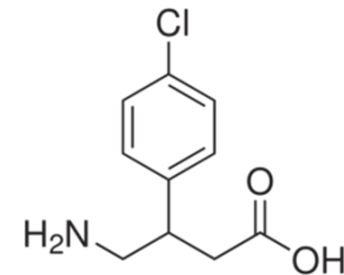
23 rue du Départ BP37, 75014 Paris, France

(Received 2 October 2004; first review notified 19 October 2004; in revised form 10 November 2004; accepted 11 November 2004)

Abstract — **Aims:** To test whether the dose-dependent motivation-suppressing effect of baclofen in animals could be transposed to humans, and suppress craving and sustain abstinence. **Methods:** Neurologists safely use up to 300 mg/day (10 times the dosage currently used for alcohol dependence) of high-dose oral baclofen, to control spasticity, in order to avoid invasive therapy. I am a physician with alcohol dependence and comorbid anxiety. I self-prescribed high-dose baclofen, starting at 30 mg/day, with 20 mg increments every third day and an (optional) additional 20–40 mg/day for cravings. **Results:** Cravings became easier to combat. After reaching the craving-suppression dose of 270 mg/day (3.6 mg/kg) after 5 weeks, I became and have remained free of alcohol dependence symptoms effortlessly for the ninth consecutive month. Anxiety is well controlled. Somnolence disappeared with a dosage reduction to 120 mg/day, now used for the eighth consecutive month. **Conclusions:** High-dose baclofen induced complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol dependence, and relieved anxiety. This model, integrating cure and well-being, should be tested in randomized trials, under medical surveillance. It offers a new concept: medication-induced, dose-dependent, complete and prolonged suppression of substance-dependence symptoms with alleviation of comorbid anxiety.



- Selektiver GABA-B Rezeptor Agonist
- Plasma HWZ 2-4 h, 85 % renale Ausscheidung
- 1972 von Novartis entwickelt/zugelassen, im Einsatz als Muskelrelaxanz bei Spastik
- Klinische Studien: Alkoholerkr., Tabak, Kokain, Heroin, Binge eating Disorder, Angsterkrankung, Adipositas
- Bis heute sind 12 RCTs publiziert (n=1128)
- NW: Schwindel, Sedation, psychologische Symptome/Depressivität
- Missbrauchspotential bekannt



Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11.

Gorsane MA, et al. Is Baclofen a Revolutionary Medication in Alcohol Addiction Management? Review and Recent Updates, Substance Abuse, 2012

- Positiv: rel. gute Verträglichkeit, fehlende Hepatotoxizität
(Einsatz von Baclofen selbst bei Alkoholhepatitis und schwerer Leberzirrhose Child C möglich, bei diesem Klientel bei Unwirksamkeit von Acamprosat als Second-line-Therapie indiziert)
- Ernüchternde Resultate aktuelle Meta-Analyse
- Tagestherapiekosten betragen bei einer Tagesdosis von 3x10mg ca.1.23 CHF (bei 100mg/die allerdings schon 3.26 CHF/die)

Strategien zur Therapieoptimierung

-Kombinationsbehandlungen («drug cocktails»)

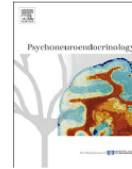
-Pharmakogenetik



TABLE 1. Brief Review of Positive Findings of Genetic Influences in Alcohol Pharmacotherapy

Medication	Genetic Variant	Outcome Moderated	Notable Studies
Topiramate	<i>GRIK1</i> (rs2832407)	Heavy drinking days (%); side effects	Kranzler et al., 2014 (2); Ray et al., 2009 (4)
Naltrexone	<i>OPRM1</i> (Asn40Asp), (rs1799971), <i>DRD4</i> VNTR	Heavy drinking days (%); abstinence rates; relapse to heavy drinking	Anton et al., 2008 (12); Kim et al., 2009 (13); Oslin et al., 2003 (14); Tidey et al., 2008 (15)
Ondansetron	LL/LS/SS (5-HTTLPR) (rs1042173), <i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	Drinks per drinking day; days abstinent (%)	Johnson et al., 2011 (9)
Sertraline	5-HTTLPR triallelic <i>SLC6A4</i>	Heavy drinking days (%); drinking days (%)	Kranzler et al., 2011 (8)
Acamprosate	<i>GATA4</i> (rs1327367)	Relapse	Kiefer et al., 2011 (10)
Disulfiram	<i>DBH</i> (rs161115)	Adverse events	Mutschler et al., 2012 (11)

Batki & Pennington, Toward Personalized Medicine in the Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: Targeting Patient Genes and Patient Goals, Am J Psychiatry, 171:4, 2014



Drinking water to reduce alcohol craving? A randomized controlled study on the impact of ghrelin in mediating the effects of forced water intake in alcohol addiction

Anne Koopmann^{a,b,*}, Katharina Lippmann^a, Rilana Schuster^{a,b}, Iris Reinhard^c, Patrick Bach^{a,b}, Georg Weil^a, Marcella Rietschel^d, Stephanie H. Witt^d, Klaus Wiedemann^e, Falk Kiefer^{a,b}



ABSTRACT

Background: Recent data suggest that ghrelin is involved in the pathophysiology of alcohol use disorders, affecting alcohol self-administration and craving. Gastric ghrelin secretion is reduced by stomach distension. We now tested the hypothesis whether the clinically well-known effects of high-volume water intake on craving reduction in alcoholism is mediated by acute changes in ghrelin secretion.

Methods: In this randomized human laboratory study, we included 23 alcohol-dependent male inpatient subjects who underwent alcohol cue exposure. Participants of the intervention group drank 1000 ml of mineral water within 10 min directly thereafter, compared to the participants of the control group who did not. Craving and plasma concentrations of acetylated ghrelin were measured ten times during the 120 min following the alcohol cue exposure session.

Results: In the intervention group, a significant decrease in acetylated ghrelin in plasma compared to the control group was observed. This decrease was correlated to a reduction in patients' subjective level of craving. In the control group, no decrease of acetylated ghrelin in plasma and no association between alcohol craving and changes in plasma concentrations of acetylated ghrelin were observed.

Conclusions: Our results present new evidence that the modulation in the ghrelin system by oral water intake mediates the effects of volume intake with craving reduction in alcohol use disorders. Hence, in addition to pharmacological interventions with ghrelin antagonists, the reduction of physiological ghrelin secretion might be a target for future interventions in the treatment of alcohol craving.

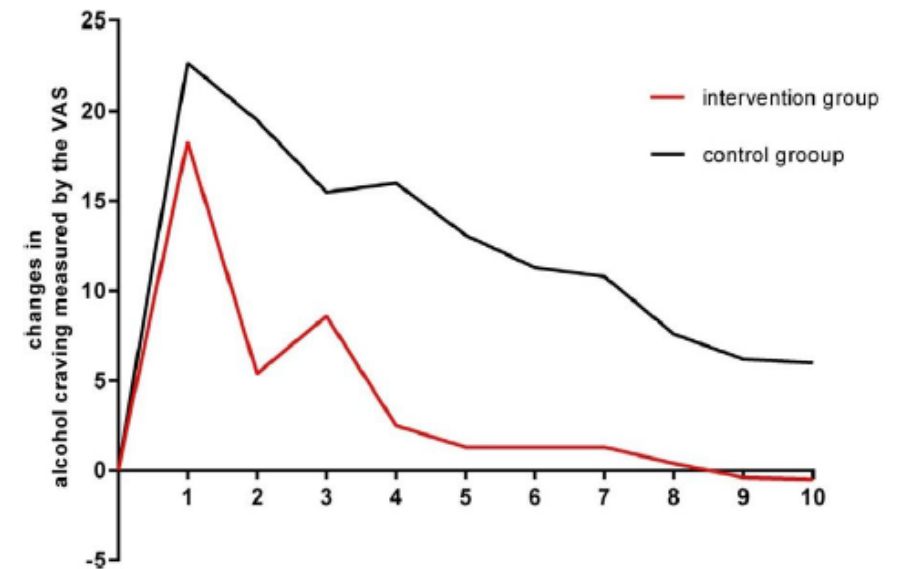


Fig. 1. Course of changes in alcohol craving measured by the VAS.

measure point 0: at the beginning of the experiment prior to the alcohol exposure in both study groups and water intake in the intervention group; measure point 1: directly after the alcohol exposure session and the water intake in the intervention group; measure point 2: 10 min after the alcohol exposure session; measure point 3: 20 min after the alcohol exposure session; measure point 4: 30 min after the alcohol exposure session; measure point 5: 40 min after the alcohol exposure session; measure point 6: 50 min after the alcohol exposure session; measure point 7: 60 min after the alcohol exposure session; measure point 8: 75 min after the alcohol exposure session; measure point 9: 90 min after the alcohol exposure session; measure point 10: 120 min after the alcohol exposure session.

Welcher Patient entscheidet sich für welche Therapie?



Zusammenfassung I

- „Psychotherapie“ (Aufbau Selbstwirksamkeit) +
- Pharmakotherapie +
- Hohe Behandlungsfrequenz
- Kombination mit weiteren Therapien (SHG, Entspannungsverfahren usw.)

Primär zugelassene Substanzen einsetzen!

- Supervidierte Disulfiram-Behandlung effektiver als ACP und NTX? Wirkfaktoren?
- DSF Einsatz auch bei psychiatrisch komorbiden Patienten hilfreich, EtG mögliches Instrument der Überwachung. „Trinkversuch“ obsolet. Neue Indikationen: Kokainabhängigkeit, Spielsucht, Onkologie, Infektiologie. NW mehr.
- Acamprosate
- Naltrexon/Nalmefene – Einnahme in Reserve
- Placeboeffekt
- Neue Medikamente, Kombinationsbehandlungen, Pharmakogenetik, translationale Forschung

Fragen? Diskussion?



Prof. Dr. med. Jochen Mutschler
Chefarzt Stationäre Dienste

jochen.mutschler@lups.ch

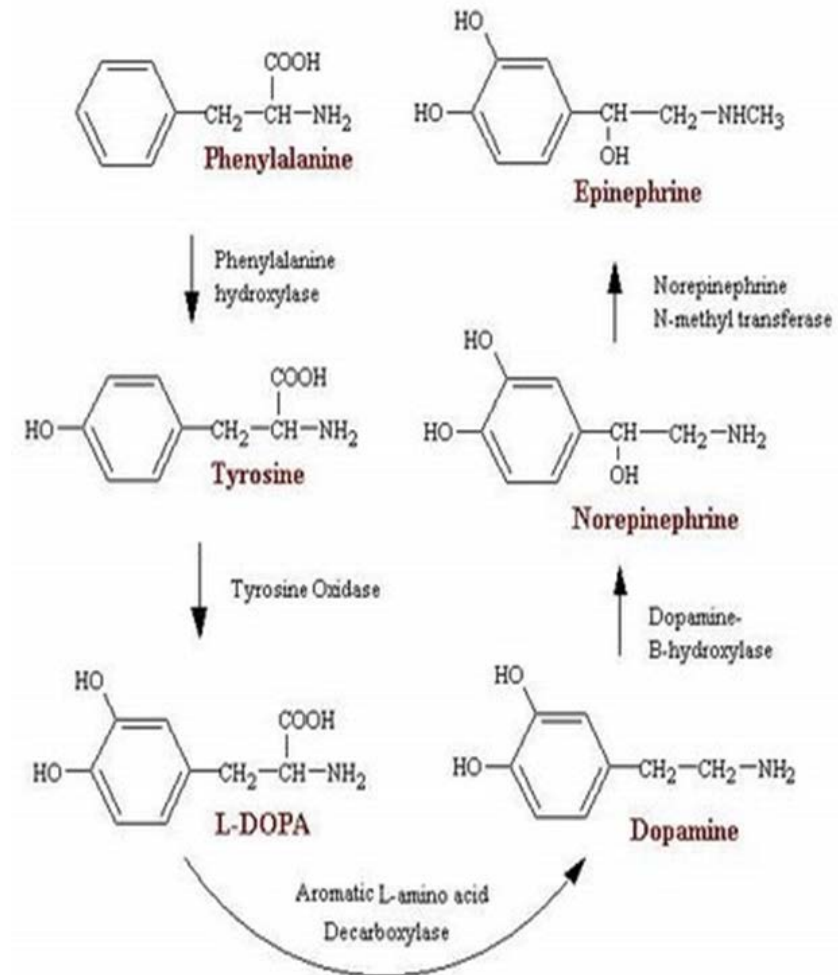


Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit

Disulfiram Pathologisches Spielen

Disulfiram als Inhibitor der Dopamin- β -Hydroxylase könnte auch bei Pathologischem Spielen wirken...

...pharmakodynamisch durch Senkung zentraler Noradrenalin Spiegel und Erhöhung von Dopaminspiegeln („Normalisierung“ der bei PG betroffenen Neurotransmission).



Mutschler J et al. (2010) Disulfiram, an old drug with new potential in the treatment of pathological gambling? Med Hypotheses 74: 209-210

Mutschler J et al. Disulfiram, a new option for the treatment of pathological gambling? Alcohol & Alcoholism, 2010

Müller CA et al. Treatment of pathological gambling with disulfiram: a report of 2 cases, Pharmacopsychiatry, 2011